

· 综述 ·

红花的化学成分及其药理活性研究进展

扈晓佳¹, 殷莎¹, 袁婷婷², 王玉珏², 黄珍茹², 陆阳¹ (1. 上海交通大学医学院基础医学院化学教研室, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院公共卫生学院, 上海 200025)

[摘要] 红花为菊科红花属植物红花(*Carthamus tinctorius* L.)的干燥花,是我国传统中药。红花的化学成分按照结构包括黄酮、生物碱、聚炔、亚精胺、木脂素、倍半萜、有机酸、甾醇和烷基二醇等类型,其中醌式查耳酮为其他植物中较少见的成分。红花具有多种生理活性,研究发现对心脑血管、神经系统、免疫系统等具有一定的作用。本文对近二十年红花化学成分以及药理活性的研究进行系统的综述,为其深入研究提供参考。

[关键词] 红花;化学成分;药理活性;醌式查耳酮;菊科

[中图分类号] R282.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)03-0161-09

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.03.001

Chemical constituents and pharmacological activities of *Carthamus tinctorius* L.

HU Xiao-jia¹, YIN Sha¹, YUAN Ting-ting², WANG Yu-Jue², HUANG Zhen-ru², LU Yang¹ (1. School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] Safflower (*Carthamus tinctorius* L.), a traditional Chinese medicine, belongs to *Carthamus* genus (Asteraceae). Previous studies revealed that safflower contains flavonoids, serotonin, polyacetylenes, spermidines, matresinols, sesquiterpenes, steroids, and so on. Quinone chalcones were found in safflower which occurred in few other plants. Various bio-actives of Safflower had been confirmed by modern pharmacology, such as cardiovascular, nervous system, immune system, and so on. The progress of its chemical constituents and pharmacological activities was reviewed which provided references for further study.

[Key words] *Carthamus tinctorius* L.; chemical constituents; pharmacological activities; quinochalcone; Asteraceae

菊科红花属植物全世界有13种,我国仅有红花(*Carthamus tinctorius* L.)一种。红花为1~2年生草本植物,高30~120 cm,头状花序顶生,花初开时黄色后变暗红色。红花在我国主产于新疆、河南、浙江、云南等地^[1],全国各地多有栽培。

红花的干燥花为药材红花又名红蓝花,别名有草红花、刺红花、红花樱子、红花草、红花菜等。红花原产于埃及,文字记载已有4 000多年历史。我国红花始载于《开宝本草》,曰:“主产后血晕,口噤,腹内恶血不尽,绞痛,胎死腹中,并酒煮服……”。《本草纲目》称红花能“活血润燥,止痛散肿,通经”。中医认为该药味辛微苦、性湿,归心、肝经,是活血通经、祛瘀止痛之良药。用来治疗痛经、血滞经闭、产后瘀阻腹痛、跌打损伤以及关节疼痛,冠心病、心绞

痛等疾病^[2]。文献报道从红花中分离得到的黄酮、生物碱、聚炔等化合物约200种,其中以黄酮类化合物红花黄色素(safflor yellow, SY)为主要有效成分。由于红花成分的多样性和药理作用的广泛性,对红花的成分及药理活性一直是研究热点。本文综述近二十年国内外对红花的化学成分研究。

1 红花的化学成分

从红花中得到的化学成分包括黄酮、生物碱、聚炔、亚精胺、木脂素、倍半萜、有机酸、甾醇、烷基二醇和多糖等。

1.1 黄酮类 红花的黄酮类成分包括黄酮、黄酮醇、二氢黄酮以及查耳酮等。黄酮是红花中最主要的化学成分,分别是6-羟基山柰酚(1)^[3]、6-羟基山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖苷(2)^[3]、6-羟基山柰酚-7-O-β-D-葡萄糖苷(3)^[3]、6-羟基山柰酚-3, 7-O-β-D-葡萄糖苷(4)^[4]、6-羟基山柰酚-3, 6, 7-O-β-D-葡萄糖苷(5)^[4]、6-羟基山柰酚-6, 7-O-β-D-葡萄糖苷(6)^[5]、6-羟基山柰酚-3, 6-O-β-D-葡萄糖苷(7)^[4]、6-羟基山柰酚-3, 6-O-β-D-葡萄糖苷-7-O-β-D-葡萄

[基金项目] 上海交通大学医学院科技资助项目(YZ1050);上海交通大学医学院大学生创新性实验(2010050);2010年度上海高校选拔培养优秀青年教师科研专项基金。

[作者简介] 扈晓佳(1982-),男,讲师,博士。Tel: (021) 63846590, Fax: (021) 54650067, E-mail: xiaojiah@live.cn.

[通讯作者] 陆阳。Tel: (021) 63846590, E-mail: huaxue@shsmu.edu.cn.

糖醛糖 (8)^[4]、6-羟基山柰酚-3-*O*-β-芸香糖-6-*O*-β-*D*-葡萄糖苷 (9)^[4]、6-羟基山柰酚-3-*O*-β-芸香糖 (10)^[6]、山柰酚 (11)^[7]、山柰酚-3-*O*-β-*D*-葡萄糖苷 (12)^[4]、山柰酚-3-*O*-β-芸香糖苷 (13)^[4]、山柰酚-3-*O*-β-*D*-葡萄糖苷-7-*O*-β-*D*-葡萄糖醛糖 (14)^[4]、山柰酚-3-*O*-β-槐糖苷 (15)^[4]、槲皮素 (16)^[7]、槲皮素-7-*O*-β-*D*-葡萄糖苷 (17)^[7]、槲皮素-3-*O*-β-*D*-葡萄糖苷 (18)^[7]、槲皮素-3, 7-*O*-β-*D*-葡萄糖苷 (19)^[7]、槲皮素-3-*O*-α-*L*-鼠李糖苷-7-*O*-β-*D*-葡萄糖醛糖 (20)^[4]、芦丁 (21)^[4]、野黄芩苷 (22)^[7]、6-羟基芹菜素 (23)^[8]、6-羟基芹菜素-3, 6-二-*O*-β-*D*-葡萄糖

苷 (24)^[6]、芹菜素 (25)^[6]、圣草酚 (26)^[6]、5, 7-二羟基-4'-甲氧基黄酮-7-*O*-β-*D*-芹糖(1→6)-*O*-β-*D*-葡萄糖苷 (27)^[9]、新红花苷 (28)^[10]、5, 6, 7, 4'-四羟基黄烷-6, 7-二-*O*-β-*D*-葡萄糖苷 (29)^[5]、(2*R*)-4', 5-dihydroxyl-6, 7-di-*O*-β-*D*-glucopyranosyl flavanone (30)^[11]、(2*S*)-4', 5-dihydroxyl-6, 7-di-*O*-β-*D*-glucopyranosyl flavanone (31)^[11]。其中黄酮醇主要为山柰酚和槲皮素的衍生物。通常糖取代位于 C-3、C-6、C-7, 单糖取代以葡萄糖、鼠李糖、葡萄糖醛酸为主; 双糖取代以槐糖 (Glc β1→2glc) 和芸香糖 (Rha α1→6glc) 较常见。详细结构见图 1。

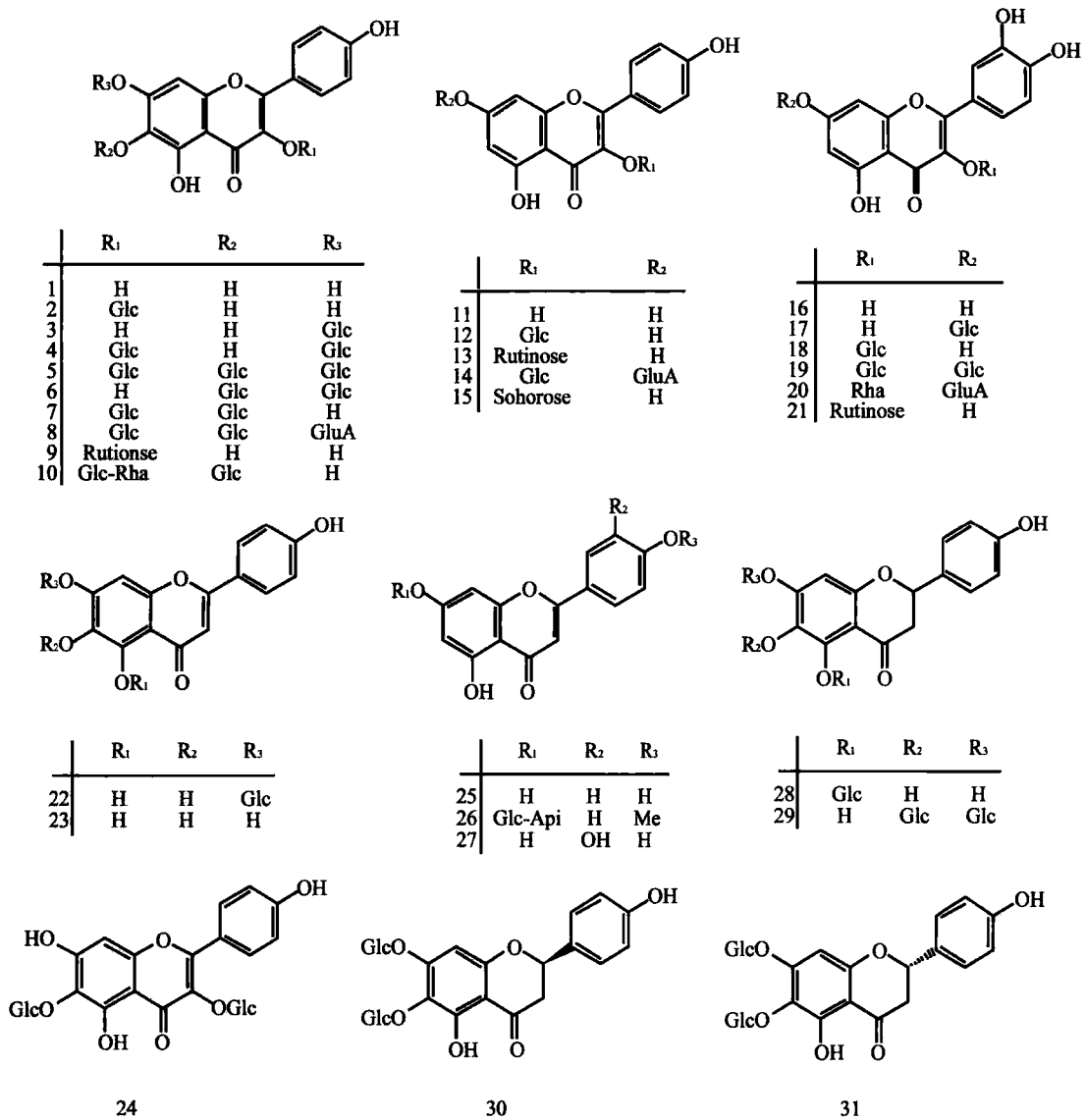


图 1 红花中黄酮类成分

红花查尔酮类主要是醌式查尔酮类结构, 分别是红花醌苷 (32)^[12]、cartormin (33)^[13]、saffloquinoside A (34)^[14]、saffloquinoside B (35)^[14]、saffloquinoside D (36)^[8]、黄色素 A (37)^[8]、羟基红花黄

色素 A (38)^[7]、tinctormine (39)^[15]、saffloquinoside C (40)^[7]、safflomin C (41)^[8]、saffloquinoside E (42)^[8]、红花苷 (43)^[7]、prearthamin (44)^[7]、anhydrosafflor yellow B (45)^[7]、红花黄色素 B

(46)^[7]。该类化合物一般以单分子存在 (32 ~ 42), 少量以双分子聚合物存在 (43 ~ 46), 两分子的醌式查耳酮的 C-2 和 C-2' 位之间由一个次甲基相连。一般来说, 红花中的醌式查耳酮结构的 A 环中 C-4 多为手性碳, 为 S 构型, 且一般该碳连有一葡萄糖碳苷; 偶见 A 环的 C-2 连有葡萄糖碳苷。B 环一

般只有一个对位羟基取代。此外, A 环的 C-3 位和 C-5 位的羰基容易发生烯醇互变, 由羰基变为羟基取代。化合物 saffloquinoside D (36) 和红花黄色素 A (37) 就是天然存在的烯醇互变异构体。此外, 有少量的醌式查耳酮结构中还存在吡咯环 (33, 39)。详细结构见图 2。

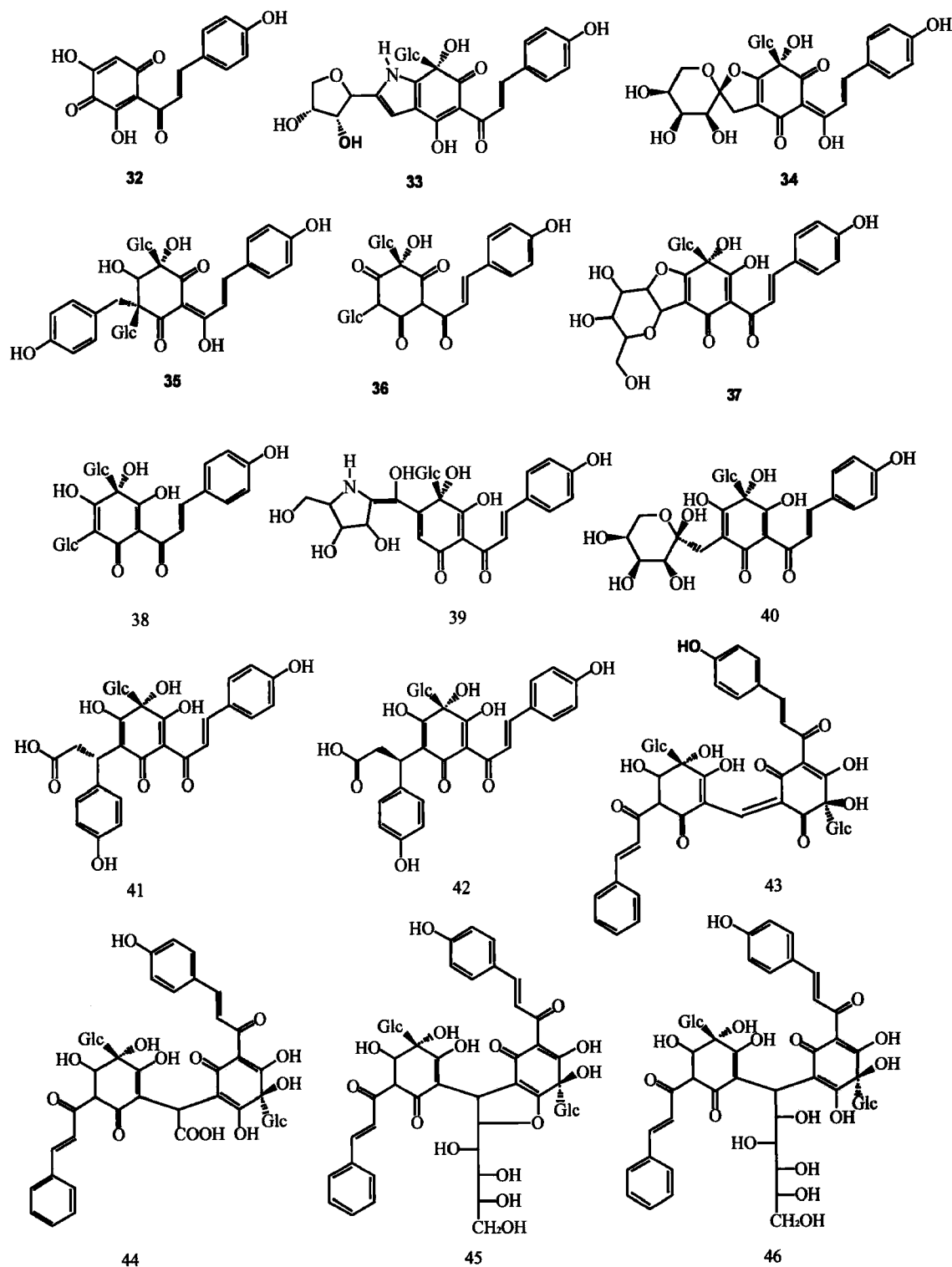


图 2 红花中醌式查尔酮类成分

1.2 生物碱 红花中分离得到的生物碱主要以 5-羟色胺类衍生物为主。包括 *N*-[2-(5-hydroxy-1*H*-

indol-3-yl) ethyl] ferulamide (47)^[16]、*N*-[2-(5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl) ethyl]-*p*-coumaramide (48)^[16]、*N,N'*-[2,2'-(5,5'-dihydroxy-4,4'-bi-1*H*-3,3'-yl) ethyl]-di-*p*-coumaramide (49)^[16]、*N*-[2-[3-[2-(*p*-coumaramide) ethyl]-5,5'-dihydroxy-4,4'-bi-1*H*-indol-3-yl]-ethyl] ferulamide (50)^[16]、*N*-feruloyl-tryptamine 51)^[17]、*N*-(*p*-coumaroyl) tryptamine (52)^[17]、Moschamindole (53)^[16]、*N,N'*-[2,2'-(5,5'-dihydroxy-4,4'-bi-1*H*-indol-3,3'-yl) diethyl]-

diferulamide (54)^[16]、*N*-[2-[5-(β -*D*-glucosyloxy)-1*H*-indol-3-yl] ethyl]-*p*-coumaramide (55)^[16]、*N*-[2-[5-(β -*D*-glucosyloxy)-1*H*-indol-3-yl] ethyl] ferulamide (56)^[16]。5-羟色胺是吲哚类生物碱,分子中包含吲哚环和对羟基桂皮酰胺的基团。此类成分一般以单分子结构存在(47~53),少量以双聚体(54~56)存在。此类成分一般极性较小,多存在于红花油以及红花籽粕中,是天然抗氧化物质。详细结构见图3。

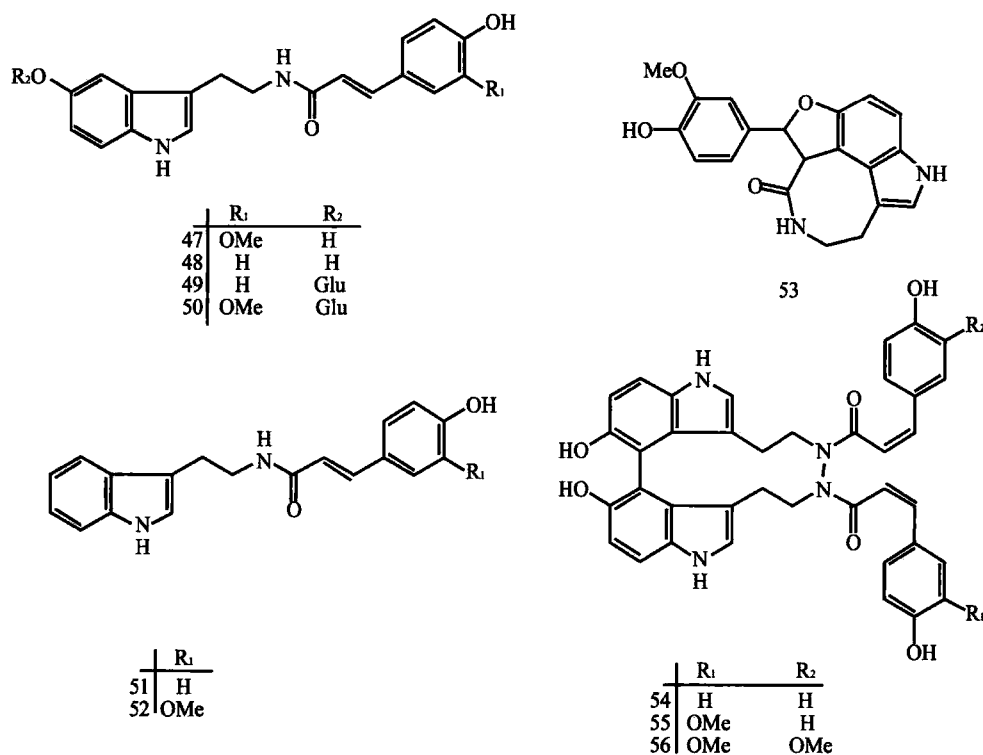


图3 红花中生物碱类成分

1.3 聚炔类 从红花中分离得到的聚炔以十三碳和十碳化合物为主。十三碳聚炔含2~4个炔基,少有羟基取代,分别是1,11-tridecadiene-3,5,7,9-tetrayne (57)^[18]、1,3,11-tridecatriene-5,7,9-triyn (58)^[18]、1,3,5,11-tridecatetracene-7,9-diyne (59)^[18]、1-tridecene-3,5,7,9,11-pentayne (60)^[18]、1,3-tridecadiene-5,7,9,11-tetrayne (61)^[18]、1,3,5-tridecatriene-7,9,11-triyn (62)^[18]、反-3-十三烯-5,7,9,11-四炔-1,2-二醇 (63)^[19]、反,反-3,11-十三烯-5,7,9-三炔-1,2-二醇 (64)^[19]。十碳聚炔一般在4,6位含有2个炔基,1位羟基与葡萄糖成苷,分别是2*Z*-decaene-4,6-diyne-1-*O*- β -*D*-glucopyranoside (65)^[7]、carthamoside A₁ (66)^[21]、carthamoside A₂ (67)^[21]、8*Z*-decaene-4,6-diyne-1-*O*- β -*D*-glucopyranoside (68)^[20]、8*E*-deca-

ene-4,6-diyne-1-*O*- β -*D*-glucopyranoside (69)^[20]。另外,随着对红花中聚炔研究的深入,从中还得到了十四碳的聚炔类化合物^[20],包括(2*E*,8*E*)-11*S*-teteradecadiene-4,6-diyne-1,11,14-triol-1-*O*- β -*D*-glucopyranoside (70)、(2*E*,8*E*)-11*S*-teteradecadiene-4,6-diyne-1,11,14-triol (71)、(2*Z*,8*Z*)-11*S*-teteradecadiene-4,6-diyne-1,11,14-triol-1-*O*- β -*D*-glucopyranoside (72)、(2*Z*,8*E*)-11*S*-teteradecadiene-4,6-diyne-1,11,14-triol-1-*O*- β -*D*-glucopyranoside (73)、(2*E*,8*Z*)-11*S*-teteradecadiene-4,6-diyne-1,11,14-triol-1-*O*- β -*D*-glucopyranoside (74)。聚炔类化合物苷元多是油状物形态且较不稳定,置于空气中易发生聚变,形成糖苷之后一般以粉末状态存在,稳定性增加。详细结构见图4。

1.4 亚精胺 红花中还含有亚精胺类成分。此类

化合物为含有三个香豆酰基的亚精胺衍生物。分别为 safflospermidine A (75)、safflospermidine B (76), N^1, N^5, N^{10} -(Z)-tri-*p*-coumaroylspermidine (77) 和

N^1, N^5, N^{10} -(E)-tri-*p*-coumaroylspermidine (78)^[22], N^1, N^5 -(Z)- N^{10} -(E)-tri-*p*-coumaroylspermidine (79)^[23]。见图5。

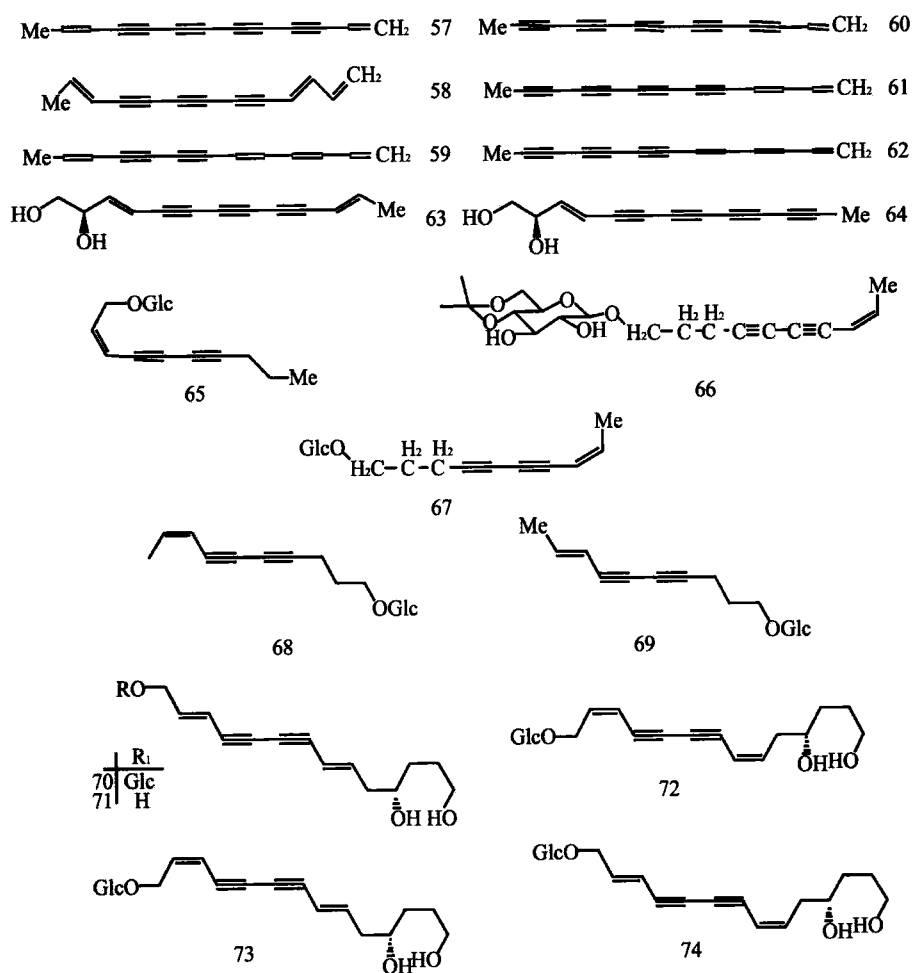


图4 红花中聚炔类成分

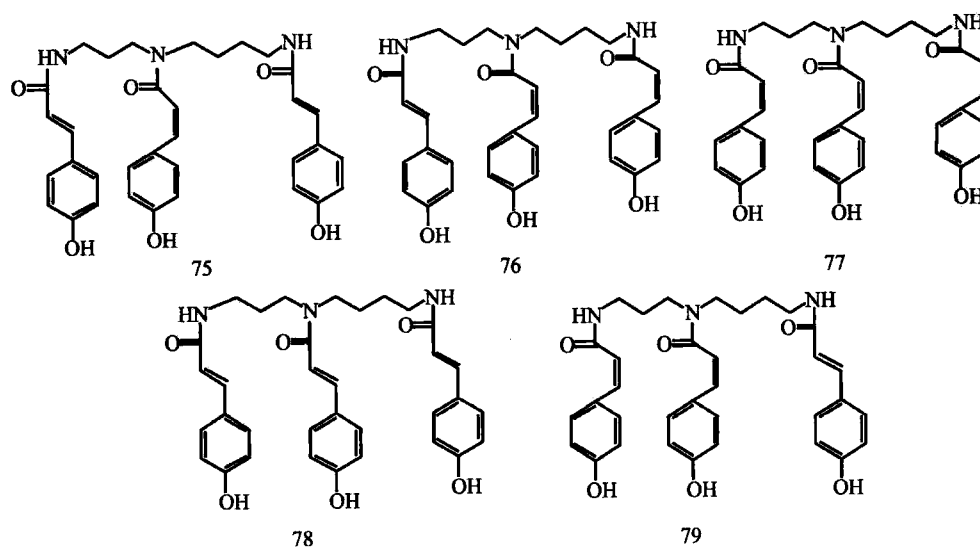


图5 红花中的亚精胺类成分

1.5 其他 从红花中分离得到少量木脂素,包括:二苄基丁内酯 tracheloside (80)^[24], matairesinol-4'-O-β-D-apiofuranosyl (1 → 2)-O-β-D-glucopyranoside

(81)^[25]和骈双四氢呋喃丁香脂素(82)和 lirioreosino A (83)^[26]。见图 6。

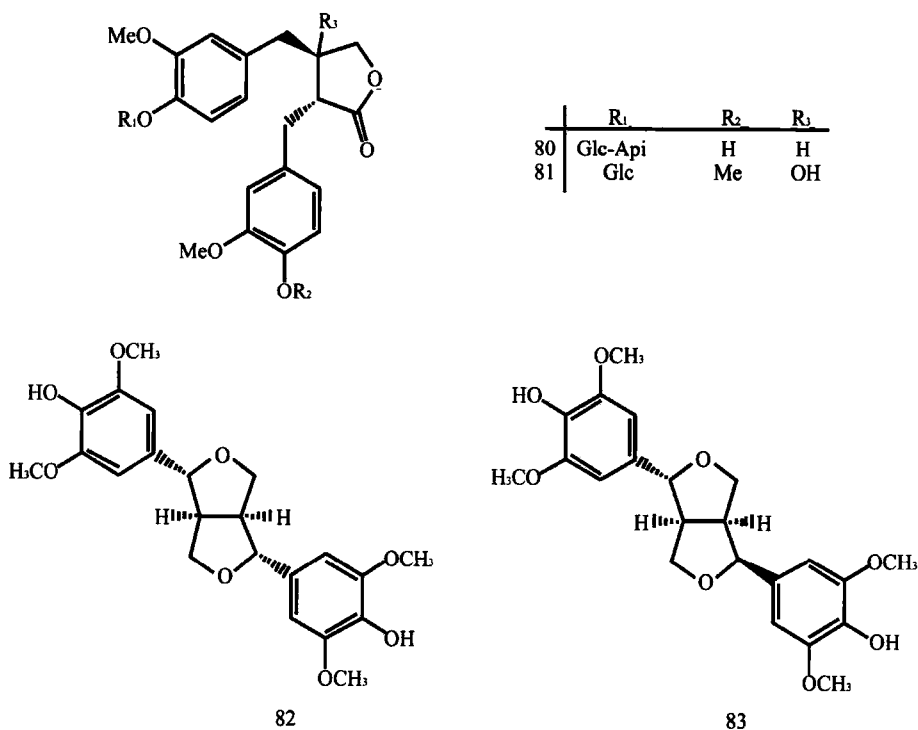


图 6 红花中的木脂素类成分

从红花中还分离得到倍半萜、有机酸、甾醇、烷基二醇等成分。倍半萜有二氢红花菜豆酸-3-O-β-D-葡萄糖苷和 roseoside^[27]。有机酸包括油酸、亚油酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、丁二酸、阿魏酸等十余种,GC/MS 测得红花中的亚油酸含量可高达 91.6%^[28,29]。甾醇有豆甾醇、菜油甾醇、谷甾醇、胡萝卜苷、孕甾醇,(15α, 20R)-Dihydroxypregn-4-en-3-one 6'-O-acetyl-20-β-cellobioside 等^[18,25]。从红花中得到的烷基二醇类有二十到三十六烷烃的 6, 8, 7, 9 和 8, 10 二醇的化合物^[30]。红花中的红花多糖基本组成为葡萄糖、木糖、阿拉伯糖和半乳糖,酚-硫酸法测的总糖含量约为 25.4%^[31],具有调节免疫功能的作用,也是红花中的主要活性成分之一。此外,红花中还含有腺苷类成分^[32]。

2 红花的药理活性

红花为常见中药之一,经多年临床和药理研究发现红花对心脑血管、神经系统、免疫系统均具有一定的作用,同时具有抗炎镇痛、抗肿瘤、抗菌、抗疲劳等多种生理活性。红花的药理活性主要表现在以下几个方面:

2.1 对心血管的作用 红花煎剂对蟾蜍和兔的心脏

有轻度兴奋作用,能够降低冠脉阻力、增加冠脉流量和心肌营养性血流量;可以使狗的心收缩及扩张增加,并可使肾血管收缩,肾容积缩小^[18,33]。红花注射剂能缩小麻醉犬的脾肾容积;用含微量去甲肾上腺素或肾上腺素的乐氏液灌流离体兔耳与豚鼠后肢血管时,红花注射液有明显的血管扩张作用^[18,34];对离体兔心脏有较明显的减慢心律作用,也能轻度增加小鼠心肌营养性血流量作用。红花黄色素具有明显增加冠脉血流量,改善心肌缺血,保护心肌细胞膜电位以及影响心肌中高能磷酸化合物含量的作用;还能改善外周微循环障碍作用,能使高分子右旋糖苷所致兔眼球结膜微循环障碍血流加速,毛细血管网开放数目增加和血细胞聚集程度减轻^[35]。

2.2 对神经系统的作用

红花煎剂对预防小鼠减压缺氧缺血后神经元的变形具有强有力的保护作用^[36]。红花黄色素在对衰老模型小鼠脑细胞凋亡研究中发现,能够降低脑细胞凋亡率,提高 Bcl-2 的表达^[37];能通过抑制新生大鼠缺氧缺血后海马 APE/Ref-1 蛋白(无嘌呤/无嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1)的下降来减少神经细胞的凋亡^[38]。羟基红花黄色素 A 能够显著抑制谷氨酸引起的 GSH 含量和 SOD 活性变化,减少谷氨酸引起的 Ca²⁺ 释

放,抑制谷氨酸引起的神经细胞的凋亡^[39];能够显著改善局灶性永久性缺血大鼠的行为学缺陷,改善脑水肿情况^[40]。红花注射剂能明显减轻由脑卒中引起的脑水肿^[18];能够降低周围神经缺血再灌注损伤大鼠的神经组织中MDA和钙离子含量,升高SOD活性,改善大鼠肢体功能评分和神经电生理指标^[41];能够预防和减轻新西兰大白兔脊髓缺血再灌注损伤,增强脊髓组织的抗氧化能力,减轻脊髓组织损伤,抑制Bcl-2相关X蛋白表达从而抑制脊髓神经细胞凋亡^[42]。

2.3 对免疫系统的作用 红花水煎液对小鼠的非特异性免疫功能以及细胞免疫功能均有明显的增强作用,能够增强单核细胞吞噬功能,提高血清溶血素浓度以及增加植物血凝素刺激下的淋巴细胞转化率^[43];能够提高Wister大鼠外周血淋巴细胞ANAE检测的阳性分率^[44]。红花黄色素能够降低血清溶菌酶含量、腹腔巨噬细胞和全血白细胞吞噬功能;能够降低小鼠血清溶酶素浓度型超敏反应和血清溶酶素产生,能够降低腹腔巨噬细胞和全血白细胞吞噬功能,抑制T、B淋巴细胞增殖,减轻混合淋巴结细胞反应,以及IL-2和Ts细胞的产生以及活性^[43]。红花多糖能够促进淋巴细胞转化,增加小鼠脾脏中空斑形成细胞数,对抗泼尼松龙的免疫抑制作用;与T细胞致有丝分裂原ConA在促进有丝分裂方面有协同作用,对B细胞致有丝分裂原dextran sulfate无明显影响^[45]。

2.4 抗炎镇痛活性 红花具有一定的抗炎镇痛活性。研究发现,红花50%甲醇提取物及水提取物能抑制角叉菜胶所致的足肿胀^[18],能对二甲苯致小鼠耳肿胀有明显的抑制作用;在热板法和甩尾法中,红花提取物能够提高小鼠痛阈,具有明显的镇痛活性^[46]。红花黄色素对小鼠热板法及醋酸扭体实验具有一定的镇痛活性;对甲醛性足肿胀有明显的抑制作用,对组胺引起的大鼠皮肤毛细管的通透量增加有明显的抑制作用,对大鼠棉球肉芽肿形成有显著的抑制作用;能够抑制血小板活化因子(PAF)诱发的血小板聚集、缓解毛细血管的通透性的增加;抑制PAF诱导的5-羟色胺释放以及血小板内游离钙增加;此外红花中分离得到的黄酮类化合物—杨梅素和山柰酚可在体外呈浓度依赖性的抑制PAF诱发的WRP聚集以及5-HT的释放^[47]。

2.5 抗肿瘤活性 红花能够降低血液黏稠度,减少肿瘤组织的“乏氧细胞”,改善恶性肿瘤患者血液的“高凝”状态,使血液流变学参数趋于正常^[48];红花的甲醇提取物可使荷瘤小鼠的平均肿瘤数目减少,在皮肤癌的发生过程中有抑瘤作用^[49];对TPA所

诱发的皮肤炎症及二阶段致癌过程中有抑制作用,并且认为红花中抑制促癌的物质是甾醇类和叠-烷烃-6,8-二醇类^[50];其水煎液还能对人宫颈癌细胞培养柱JTC-26有抑制作用,70%乙醇液对小鼠U₁₄, S₁₈₀肉瘤和淋巴瘤L₁腹水型有抑制作用,同时对白血病细胞体外实验也有抑制作用^[51]。

2.6 其他活性 此外,研究还发现红花具有抗菌、抗疲劳、保肝等生理活性。红花能够抑制变形链球菌附着能力、菌斑形成量减少,细菌总蛋白亦下降,菌斑中胞外葡聚糖含量降低^[52];红花能够显出抗疲劳活性,能够延长小鼠耐氧时间以及在寒冷环境下的生存时间,表明红花能够增强机体对有害刺激的抵抗力和对内外环境变化的适应能力,并因此提高生命力和生存能力。红花注射液能够明显抑制离体灌流、肝灌流液中的GPT的升高,使流量增加并接近正常,有利于改善肝功能^[53]。

3 结语

红花作为一种传统中药,红花味辛、温,可活血通经,化瘀止痛,活血解毒。治疗经闭、难产、死胎恶露不行、瘀血作痛,跌打损伤、妇女血气瘀滞腹痛等。红花具有抗氧化,抗炎镇痛以及免疫调节等广泛的药理作用,在临床上有一定的应用。红花注射剂或红花针剂,临床上用来治疗冠心病、心肌梗塞、脑溢血、脑血栓等闭塞性心血管疾病以及糖尿病、中风病等老年疾病。红花葡萄糖苷注射液还可治疗非终端尿毒症。红花甘草散治疗注射引起的静脉炎,效果显著。80%乙醇提取物制成的红花,对冠心病、心肌梗塞有一定的疗效^[54]。另外,红花在国外的临床上也被证明在治疗乳腺癌、防动脉粥样硬化、降低胆固醇和防治原发性脂肪酸缺乏病都有一定的疗效^[18]。

虽然对红花化学成分和药理作用的研究取得了一定的成果,目前药效学的研究多利用提取物或复方制剂,对于活性单体化合物的研究集中在醌式查耳酮类的研究中,而红花中含有的其他类物质也具有广泛的生理活性,同样具有深入研究的价值。充分利用我国红花资源的优势,对红花的成分及活性进行深入的研究,对指导临床用药和新药开发具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 中国植物志[M]. 北京:科学出版社. 1983, 78(1):186.
- [2] 江苏新医学院. 中药大词典[M]. 上海:上海科技出版社. 1986: 992.
- [3] 李艳梅,车庆明. 红花化学成分的研究[J]. 药学报, 1983, 24(1): 1-4.

- 1998, 33(8):626
- [4] Masao H, Huang XL, Che QM, *et al.* 6-hydroxykaempferol and its glycosides from *Carthamus tinctorius* petals[J]. *Phytochem*, 1992, 31(11): 4001.
- [5] Li F, He ZS, Ye Y. Flavonoids from *Carthamus tinctorius*[J]. *Chin J Chem*, 2002, 20: 699.
- [6] 范 莉, 赵海蕾, 濮 润, 等. 红花的黄酮类化学成分研究[J]. *中国药学杂志*, 2011, 46(5): 333.
- [7] Kazuma K, Kahashi T, Sato K, *et al.* Quinochalcons and flavonoids from fresh florets indifferent cultivars of *Carthamus tinctorius* L[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2000, 64(8): 1588.
- [8] 姜建双. 红花化学成分及生物活性研究[D]. 北京: 北京协和医学院博士论文, 2008.
- [9] Ahmed KM, Marzouk MS, El-Khrisy EAM, *et al.* A new flavone diglycoside from *Carthamus tinctorius* seeds[J]. *Pharmazie*, 2000, 55(8): 621.
- [10] Novruzov EN, Shamsizade LA. Anthocyanins of *Carthamus species*. *Chem Nat Compd*[J]. 1998, 34(4): 514.
- [11] Zhou YZh, Chen H, Qiao L, *et al.* Two new compounds from *Carthamus tinctorius*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(5): 429.
- [12] 魏海关. 含乙酰谷酰胺和红花有效成分的药物组合物及其制剂[P]. *中国专利* 2007, 18(11): 2854.
- [13] Yin HB, He ZS. A novel semi-quinone chalcone sharing a pyrrole ring C-glycoside from *Carthamus tinctorius* [J]. *Tetra Lett*, 2000, 41:1955.
- [14] Jiang JS, He J, Feng ZM, *et al.* Two new quinochalcons from the florets of *Carthamus tinctorius*[J]. *Organic Lett*, 2010, 12(6): 1196.
- [15] Meslhy MR, Kadota S, Momose Y, *et al.* Tinctormine, a novel Ca²⁺ antagonist N-containing quinochalcone C-glycoside from *Carthamus tinctorius* L[J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(12): 3355.
- [16] Zhang HL, Akito N, Toshihiro W, *et al.* Antioxidative compounds isolated from safflower (*Carthamus tinctorius* L.) oil cake[J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45(2): 1910.
- [17] Hiroji S, Hirokazu K, Tsutomu N, *et al.* Serotobenine, a novel phenolic amide from safflower seeds (*Carthamus tinctorius* L.) [J]. *Agri Biol Chem*, 1985, 49(10): 2969.
- [18] 郑虎占, 董泽宏, 余 靖. 中药现代化研究与应用第3卷[M]. 北京: 学苑出版社, 1998: 2057.
- [19] 刘玉明, 杨峻山, 刘庆华. 红花化学成分研究[J]. *中药材*, 2005, 4(28): 288.
- [20] 郝 军, 李福双, 刘照振, 等. 红花中的多烯炔类化学成分[C]. 2010年中国药学会暨第十届中国药师周论文集, 天津, 中国药学会, 2010.
- [21] Zhou YZ, Ma HY, Chen H, *et al.* New acetylenic glucosides from *Carthamus tinctorius* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(10): 1455.
- [22] Jiang JS, Lv L, Yang YJ, *et al.* New spermidines from the florets of *Carthamus tinctorius* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(5): 447.
- [23] Zhao G, Qin GW, Gai Y, *et al.* Structural identification of a new tri-p-coumaroylspermidine with serotonin transporter inhibition from safflower[J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(7): 950.
- [24] Yoo HH, Park JH, Kwon SW. An anti-estrogenic lignan glycoside, racheloside, from seeds of *Carthamus tinctorius*[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70(11): 2783.
- [25] Akito N, Hui LZ, Toshihiro W, *et al.* New steroid and matairesinol glycosides from safflower (*Carthamus tinctorius* L.) oil cake [J]. *Chem Pharm Bull*. 1998, 46(6): 1044.
- [26] 周玉枝, 陈 欢, 乔 莉, 等. 红花化学成分研究[J]. *中国药物化学杂志*, 2007, 17(6): 380
- [27] 姜建双, 夏鹏飞, 冯子明, 等. 红花化学成分研究[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(24): 2911.
- [28] 常海涛, 韩宏星, 屠鹏飞. 中药红花化学成份及药理作用[J]. *国外医药:植物药分册*, 1999, 14(5): 201.
- [29] 周 震, 李 娟, 周传德. 红花油脂脂肪酸的质谱分析[J]. *中成药*, 1995, 17(6): 35.
- [30] Toshihiro A, Hirotohi O, Toshitake T, *et al.* Erythro-hentriacontane-6, 8-diol and 11 other alkance 6, 8-diols from *Carthamus tinctorius*[J]. *Phytochem*, 1994, 369(1): 105
- [31] 霍 贤, 梁志岩, 张雅君, 等. 红花水溶性多糖的分离、纯化及初步研究[J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(8): 620.
- [32] 李 锋, 何 直, 叶 阳. 红花中核黄素及其降解产物[J]. *中草药*, 2004, 35(3): 247.
- [33] 高其铭. 中药红花的药理研究概况[J]. *中西医结合杂志*, 1984, 4(12): 758.
- [34] 李世英, 时 德, 吴 凯. 红花对周围血管作用的初步研究——动物离体器官实验[J]. *中华医学杂志*, 1979, 59(9): 550.
- [35] 鲍善芬, 崔凯荣, 赵淑芸. 红花油对小鼠实验性高胆固醇血症影响的初步实验[J]. *药学通报*, 1984, 19(5): 59.
- [36] 柏蕙英, 秦月琴. 红花对脑减压缺氧缺血幼鼠神经元的保护作用[J]. *中草药*, 1992, 23(10): 531.
- [37] 欧 芹, 魏晓东, 孙 鹏, 等. 红花黄色素对衰老模型小鼠脑细胞凋亡的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2006, 21(6): 504.
- [38] 邱 莉. 红花黄色素对新生大鼠缺氧缺血性脑病的保护作用[D]. 福建: 福建医科大学硕士论文, 2009.
- [39] 逯素梅. 羟基红花黄色素 A 抗谷氨酸氧化性神经损伤的保护作用[D]. 山东: 山东大学硕士论文, 2008.
- [40] 夏玉叶, 闵 旸, 盛雨辰. 羟基红花黄色素 A 对大鼠脑缺血损伤的神经保护作用[J]. *中国医药工业杂志*, 2005, 36(12): 760.
- [41] 彭其胜. 红花注射液对大鼠周围神经缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. *中国药房*, 2011, 22(23): 2139.
- [42] 林 山. 红花注射液对脊髓缺血再灌注损伤早期作用及机制的实验研究[D]. 福建中医学院硕士论文, 2007: 28.
- [43] 王晓菲, 金 鸣. 红花抗炎作用机制研究进展[J]. *山西医药杂志*, 2007, 36(1): 51.
- [44] 程健祥, 朱作金, 梁 纲, 等. 川芎嗪、红花对免疫功能的影响[J]. *实用中西医结合杂志*. 1993, 6(5): 261.
- [45] 黄 虹, 俞曼雷, 翟世康, 等. 红花多糖的免疫活性研究[J]. *中草药*, 1984, 15(4): 21.
- [46] 舒 畅, 张延英, 蔺兴遥, 等. 红花凝胶剂抗炎镇痛作用的实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(1): 72.
- [47] 陈文梅, 金 鸣, 吴 伟, 等. 红花黄酮成分抑制血小板激活因子介导的血小板活化作用[J]. *药学报*, 2001, 36(12): 881.

95%, 纯度 99.5% [HPLC: 归一化法; 色谱柱: Phenomenex, 4.6 mm × 250 mm (4 μm); 流动相: 乙腈-异丙醇-水-三氟乙酸 (10:12:78:0.1); 检测波长: 220 nm; 流速: 1.0 ml/min; 柱温: 30℃]。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.42 ~ 7.69 (m, 4H, ArH), 6.44 (s, 1H, CH), 6.07 (s, 1H, CH), 3.80 ~ 4.60 (m, 2H, CH₂), 3.68 (m, 1H, CH₂), 3.15 (m, 1H, CH₂), 2.90 ~ 3.50 (m, 2H, CH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.90 (m, 1H, CH), 0.93 ~ 1.30 (m, 4H, CH₂-CH₂)。MS-ESI (*m/z*): 374 [M-HCl + H]⁺。

2 结果与讨论

本文从起始原料到合成最终产物盐酸普拉格雷共经 5 步反应, 总收率 48%, 终产物纯度达 99.5%。本合成对以下几个方面进行了深入的研究。

2.1 以邻氟苯乙酸和环丙烷甲酸甲酯为原料合成环丙基-2-氟苄基酮, 再经 NBS 溴代制得化合物 4, 此方法与文献^[3]中用邻氟苄溴为起始原料, 再经溴代反应相比, 避免了使用乙醚、四氯化碳等毒性较大的溶剂, 更加绿色环保; 且产率大大提高, 适合工业生产。

2.2 在化合物 6 的合成中, 本合成中用乙腈为溶剂, 碳酸氢钾为缚酸剂, 文献^[4]用碳酸钾做缚酸剂, 反应收率低且需要用硅胶柱层析进行纯化, 操作繁琐, 本方法改进后用异丙醇重结晶, 避免了柱层析纯化, 且收率由 32% 提高至 61%。

2.3 在制备化合物 7 的过程中, 文献^[4]需要通过硅胶柱层析后再重结晶来进行纯化, 本合成通过对重结晶方法的改进, 仅用乙腈/水重结晶, 即可制得纯度较高的产品, 简化了纯化方式。

2.4 在最后一步成盐过程中, 反应温度及浓盐酸的滴加速度尤为重要, 本方法采用 55℃ 搅拌下分两次滴加, 能高收率的得到纯度高的产品。

2.5 本文对于得到的终产品进行了含量测定, 色谱

图如图 2 所示, 保留时间和相对含量如表 1 所示, 含量达到 99.5% 以上。

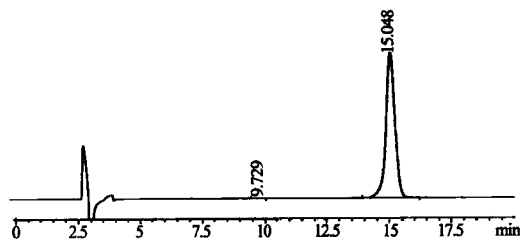


图 2 盐酸普拉格雷的色谱图

表 1 盐酸普拉格雷的相对含量

序号	保留时间 (min)	相对含量 (%)
1	9.729	0.26
2	15.048	99.74

【参考文献】

- [1] 宋建虹, 杜小莉. 新型口服抗血小板活化和聚集药物——普拉格雷[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(17): 1357.
- [2] Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, et al. Prasugrel; a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile[J]. Cardiovascular Drug Rev, 2007, 25(4): 357.
- [3] Alain B, Daniel F, Jian-Pierre M, et al. Derivatives of alpha(2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl) phenyl acetic acid, and their use as platelet and thrombotic aggregation inhibitors[P]. US. 4740510, 1988-04-26.
- [4] Hiroyuki K, Fumitoshi A, Atsuhiko S, et al. Tetra-hydrothienopyridine derivatives, furo and pyrrolo analogs thereof and their preparation and uses for inhibiting blood platelet aggregation[P]. EP 0542411, 1993-05-19.
- [5] 吴雪松, 岑均达, 郭 珩. 制备普拉格雷的中间体及其制备方法[P]. CN101245072A, 2008-08-20.
- [6] 程兴栋, 童 玲, 杨玉雷, 等. 普拉格雷的合成工艺研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(15): 1314.

[收稿日期] 2012-08-30

[修回日期] 2013-04-25

(上接第 168 页)

- [48] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002, 159.
- [49] Kasahara Y, Kumaki K, Katagiri S, et al. Carthami flos extract and its components stigmasterol, inhibit tumor promotion in mouse skin two-stage carcinogenesis[J]. Phytother Res, 1994, 8: 327.
- [50] 安川宪. 红花的抑癌作用[A]. 第 10 次天然药物的开发与应用学术讨论会论文集, 1995: 467.
- [51] 徐国钧, 王 强, 余伯阳, 等. 抗肿瘤中草药彩色图谱[M].

福州: 福建科学技术出版社, 2000: 368.

- [52] 凌 均, 樊明文, 魏国贤. 植物化学抑制变形链球菌附着的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 1989, 7(4): 217.
- [53] 赵永娜, 蒋家雄. 三种活血化淤药对四氯化碳损伤大鼠灌流肝作用的研究[J]. 中医药研究, 1997, 13(4): 43.
- [54] 张诗平, 徐传福. 红花的临床应用进展概况[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(7): 439.

[收稿日期] 2012-09-12

[修回日期] 2012-11-19